

Rapidly dissolving robust dosage form**Publication number:** JP2001524956 (T)**Also published as:****Publication date:** 2001-12-04

US6024981 (A)

Inventor(s):

JP2006001726 (A)

Applicant(s):

EP2147669 (A2)

Classification:

CA2284663 (A1)

- international: A61K9/20; A61K9/00; A61K9/46; A61K9/20; A61K9/00;
A61K9/46; (IPC1-7): A61K9/20; A61K9/46

CA2284663 (C)

- European: A61K9/00M18B**Application number:** JP19980544093T 19980413**Priority number(s):** US19970043242P 19970416; US19980057884 19980409;
WO1998US07216 19980413

Abstract not available for JP 2001524956 (T)

Abstract of corresponding document: **US 6024981 (A)**

The invention is directed to a hard tablet that can be stored, packaged and processed in bulk. Yet the tablet dissolves rapidly in the mouth of the patient with a minimum of grit. The tablet is created from an active ingredient mixed into a matrix of a non-direct compression filler and a relatively high lubricant content.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-524956

(P2001-524956A)

(43)公表日 平成13年12月4日(2001.12.4)

(51)Int.Cl¹A 61 K 9/20
9/46

識別記号

P I

A 61 K 9/20
9/46F-73-I¹(参考)

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21)出願番号	特願平10-54683
(22)出願日	平成10年4月18日(1998.4.18)
(35)翻訳文提出日	平成11年10月15日(1999.10.15)
(86)国際出願番号	PCT/US98/07216
(87)国際公開番号	WO98/46215
(88)国際公開日	平成10年10月22日(1998.10.22)
(31)優先権主張番号	60/043,242
(32)優先日	平成9年4月16日(1997.4.16)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	09/057,884
(32)優先日	平成10年4月9日(1998.4.9)
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人	シーマ・ラブス・インコーポレイテッド アメリカ合衆国50344-6361ミネソタ州イ ーデン・ブレイリー、ヴァリー・ヴュー・ ロード・10000
(72)発明者	カーンカリ、ラジエンドゥラ、ケイ。 アメリカ合衆国5311ミネソタ州メイプ ル・グローヴ、エイティー・セヴァンス・ブ レイス・ノース・18095
(73)発明者	ホンツ、ジョン アメリカ合衆国5542ミネソタ州ブリマス, フィフティ・フォース・アヴェニュー・ノ ース・12900
(74)代理人	弁理士 藤井 軟一 (外1名) 最終頁に続く

(54)【発明の名稱】 過敏症解消の簡便な投与形態物

(55)【要約】

本発明は、ばらで保管し、パッケージ化しきつ封緘することができる便箋タブレットに関する。タブレットは難燃を最小にした状態で患者の口内で素早く溶解する。タブレットは、辛味鎮痙挛薬と比較的の高含量量の着色剤とのマトリックスに混合した活性成分から形成される。

【特許請求の範囲】

1. 直接経口投与に適した硬質の、圧縮された迅速溶解投与形態物であって、活性成分と、非直接圧縮充填剤及び滑剤を含むマトリックスとからなり、前記投与形態物は患者の口内で迅速に溶解することにより前記活性成分を放出するとともに、U. S. P. に従って試験したときに約2%以下の脆碎性を有することを特徴とする投与形態物。
2. 前記脆碎性は約1%以下であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。
3. 少なくとも約15Nの硬度を有することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。
4. 前記硬度は約20ニュートン乃至約50ニュートンの範囲にあることを特徴とする請求の範囲第3項に記載の投与形態物。
5. 前記硬度は約35ニュートンであることを特徴とする請求の範囲第4項に記載の投与形態物。
6. 前記投与形態物は約9.0秒以内で溶解することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。
7. 前記投与形態物は約6.0秒以内で溶解することを特徴とする請求の範囲第6項に記載の投与形態物。
8. 前記投与形態物は約4.5秒以内で溶解することを特徴とする請求の範囲第7項に記載の投与形態物。
9. 少なくとも1つの粒子を更に備え、該粒子は前記活性成分及び保護材料を含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。
10. 前記保護材料は吸着質、マイクログラニュール、マトリックス及びコーティングよりなるから選べることを特徴とする請求の範囲第9項に記載の投与形態物。
11. 前記保護材料はコーティングであることを特徴とする請求の範囲第10項に記載の投与形態物。

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

No Rotation

REVERSAL

RELOADPREVIOUS PAGENEXT PAGEDETAIL

13. 前記コーティングは粒子の約5乃至約7.5重量%を構成することを特徴とする請求の範囲第11項に記載の投与形態物。

14. 前記非直接圧縮充填剤は約2.5乃至約9.5重量%の量が存在することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

15. 前記非直接圧縮充填剤は約5.0乃至約9.5重量%の量が存在することを特徴とする請求の範囲第14項に記載の投与形態物。

16. 前記非直接圧縮充填剤は約6.0乃至約9.5重量%の量が存在することを特徴とする請求の範囲第15項に記載の投与形態物。

17. 前記非着脱圧縮充填剤は非直接圧縮剤または非直接圧縮アルコールであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

18. 前記活性成分は系分配性成分、ビタミン、ミネラル及び食餌補給物並びに非系分配性薬剤成分よりなる群から選ばれることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

19. 前記薬剤成分は制酸剤、鎮痛剤、抗炎症剤、解熱剤、抗生物質、殺菌剤、弛緩剤、食欲増進剤、抗ヒスタミン剤、抗喘息剤、抗利尿剤、抗膨満剤、抗癪癩剤、生物学的製剤、抗鎮痙剤、鎮静剤、抗亢進剤、抗高血圧剤、トランキライザ、デコンジエスタント、ペータブロッカ及びこれらの組み合わせを含むことを特徴とする請求の範囲第18項に記載の投与形態物。

20. 前記活性成分は最終投与形態物の約8.0重量%以下の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

21. 前記活性成分は最終投与形態物の約6.0重量%以下の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第20項に記載の投与形態物。

22. 前記粒子は最終投与形態物の約7.5重量%以下の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第9項に記載の投与形態物。

23. 前記粒子は最終投与形態物の約6.0重量%以下の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第22項に記載の投与形態物。

24. 前記粒子は迅速放出粒子であることを特徴とする請求の範囲第9項に記載

(4)

特表2001-524956

の投与形態物。

2 6、前記滑剤は疎水性滑剤であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

2 7、前記疎水性滑剤は約1乃至約5重量%の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第2~6項に記載の投与形態物。

2 8、前記疎水性滑剤は約1乃至約2.5重量%の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第2~7項に記載の投与形態物。

2 9、前記疎水性滑剤は約1.5乃至約2重量%の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第2~8項に記載の投与形態物。

3 0、吸い上げ剤を更に備えることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の投与形態物。

3 1、前記吸い上げ剤は約5重量%未満の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第3~0項に記載の投与形態物。

3 2、直接経口投与に適した硬質の圧縮された迅速溶解タブレットであって、活性成分及び保護材料を含む粒子を備え、該粒子はタブレットの重量に対して約0.01乃至約7.5重量%の量が提供され、更に非直接圧縮充填剤、吸い上げ剤及び疎水性滑剤を含むマトリックスを備え、前記タブレットのマトリックスはマトリックス材料の全重量に対して少なくとも約6.0%の迅速水溶性成分を有し、前記タブレットは約1.5乃至約5.0ニュートンの硬度と、U.S.P.により測定したときに2%未満の脆軟性とを有しかつ患者の口内で約6.0秒未満で瞬時に溶解することにより前記粒子を放出するとともにばらで保管することができることを特徴とするタブレット。

3 3、前記圧縮充填剤は9.0ミクロン以下の平均粒度を有し、前記充填剤はタブレットの約2.5重量%を越え約9.5重量%以下の量が提供され、前記吸い上げ剤はタブレットの重量に対して約2乃至約5重量%の量が提供され、前記滑剤はタブレットの重量に対して約1.0乃至約2.5重量%の量が提供されることを特徴とする請求の範囲第3~2項に記載のタブレット。

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

35. 前記硬度は約3.5ニュートンであることを特徴とする請求の範囲第32項に記載のタブレット。

36. 前記タブレットは約4.5秒未満で溶解することを特徴とする請求の範囲第32項に記載のタブレット。

37. パッケージ化された経口崩壊性投与形態物の製造方法であって、

(a) 活性成分と、非直接圧縮充填剤及び滑剤を含むマトリックスとの混合物を形成する工程と、

(b) 前記混合物を圧縮して前記活性成分が前記経口溶解性マトリックスに分配されている複数の硬質の圧縮された迅速崩壊投与形態物を形成する工程とを備え、前記投与形態物は直接経口投与に適し、前記投与形態物は少なくとも約1.5ニュートンの硬度を有し、患者の口内で約6.0秒未満で瞬時に溶解することにより前記活性成分を放出し、更に

(c) 前記タブレットをパッケージ化する前に前記タブレットをばらで保管する工程を備えることを特徴とする方法。

38. パッケージあたり少なくとも1つのタブレットとなるように前記タブレットをパッケージのルーメンに入れる工程を更に備えることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の方法。

39. 複数の前記圧縮タブレットを1つのパッケージの1つのルーメンに入ることを特徴とする請求の範囲第38項に記載の方法。

40. 前記圧縮行程は直接圧縮により行われることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の方法。

41. 直接経口投与に適した複数の硬質の圧縮された迅速溶解タブレットを含む開放自在でかつ再閉止自在のパッケージであって、活性成分及び保護材料を含む粒子を備え、該粒子は前記タブレットの重量に対して約0.01乃至約7.5重量%の量が提供され、更に非直接圧縮充填剤及び耐水性滑剤を含むタブレットマトリックスを備え、前記タブレットマトリックスはマトリックス材料の全重量に対して少なくとも約6.0%の迅速水溶性成分を有し、前記タブレットは約1.5乃至

(6)

特表2001-524956

放出するとともにばらで保管することができる特徴とするパッケージ。

JP,2001-524956,A

STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

[RELOAD](#)

[PREVIOUS PAGE](#)

[NEXT PAGE](#)

[DETAIL](#)

(7)

特表2001-524956

【発明の詳細な説明】

迅速溶解性の柔軟な投与形態物

技術分野

本発明は、薬剤産業、医学産業及び、特に、投与形態物の製造に関する。

背景技術

薬剤配給用の口内崩壊性投与形態物を製造することが知られている。事実、この分野に関する特許は、前世紀まで遡ることができる。このようなタブレットは、他の投与形態物と比べ、特に、タブレットまたはカプセルを飲み込むことができない人々にとって特に有利である。圓形の投与形態物は、液体に比べて遙かに便利である。しかしながら、経口崩壊性投与形態物には特有の問題点がある。

例えば、ボルト(Bolt)の米国特許第5,225,197号に開示されているような咀嚼性のタブレットを提供することができる。しかしながら、かかる投与形態物は、味の良くない薬剤成分の味隠蔽が不十分であることがしばしばある。咀嚼配合物はまた、取り扱いにくい微小粒子あるいは時間放出微小粒子と相容れない場合がある。タブレットの形成の際及び/または咀嚼の際の大きな力は、かかる構造体即ちタブレットを破壊することになり、患者はタブレットに含まれる不快な味に遭遇したり、あるいはカプセル封入材の構造的な一體性が損なわれて、薬剤配給プロファイルを変えてしまうことがしばしばある。

非咀嚼性の投与形態物もまた、試みられている。例えば、シーマラブズ(Cimalabs)は、口内で素早く崩壊する、微小粒子と発泡剤を含む経口投与形態物を製造している。ウェーリング(Wehling)らの米国特許第5,178,878号を参照されたい。これに対して、ジディス(Zydis)は、迅速溶解タブレットを製造するために迅速溶解性の凍結乾燥された結マトリックスを製造している。これらの投与形態物は有効ではあるが、製造、保管、輸送及び消費者による使用に関して重要な問題を有している。

合衆国薬局方(U. S. P.)第23号、1995年、第1216章の「タブレット脆碎性」(Tablet Friability)によれば、発泡性タブレットと咀嚼性タブレ

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

 No Rotation

REVERSAL

 RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

が

ら、これは、極めて控えめなことである。

例えば、ジディスのタブレットは、著しく脆いので、マトリックス材料は、個々のタブレットサイズの容器に凍結乾燥により形成しなければならない。ウェーリングの米国特許に開示されているように発泡剤を微小粒子と組み合わせて使用すると、極端な処置をとる必要性をなくすることができるが、口内の崩壊時間を極力短くする必要があるので、これまでにないパッケージ化及び処理の方法を採用する必要性が依然としてある。例えば、薬剤産業において一般的な振動コンベヤやバルクコンベヤのような通常のコンベヤは、得られるタブレットに損傷を与えるやすい高速、大容量装置であるので、使用することができない。同様に、得られたタブレットは、タブレット化後パッケージ前は、ホッパに保管しておくことができない。これでは、大容量プレス装置の処理効率を著しく阻害することになる。

更にまた、得られたタブレットは、タブレットの破損をなくすように十分に頑丈な個々のプリスクタイプのパッケージに入れなければならない。これらは、従来のマルチタブレット瓶、個々のフォイルパウチあるいは従来のプリスクパッケージに入れることもできない。

発明の概要

本発明は、直接の経口投与に適した、硬質の圧縮された迅速溶解性投与形態物に関する。この経口投与形態物は、活性成分とマトリックスとを含む。マトリックスは、少なくとも非直接圧縮(non-direct compression)充填剤と、滑剤(Tuberculant)とから構成される。投与形態物は、患者の口内で素早く溶解することにより、活性成分を放出する。好ましくは、投与形態物は、U. S. Pに従って試験したときに約2%以下の脆軟性を有する。投与形態物はまた、15-50ニュートン(Newton)(N)の硬度を有するのが好ましい。

投与形態物は、患者の口内で約90秒以下で溶解するのが望ましい。投与形態

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL
RELOADPREVIOUS PAGENEXT PAGEDETAIL

は持続放出(sustained release)粒子を含むことができる。

本発明に係る特に好ましい配合物においては、直接的な経口投与に適した硬く

て圧縮された迅速放出タブレットが提供されている。タブレットは、活性成分と保護材料とから構成されている。これらの粒子は、タブレットの重量に基づいて即ちタブレットの重量に対して約0.01乃至約75重量%の量が提供される。タブレットはまた、非直接圧縮充填剤と、吸い上げ剤(wicking agent)と、難水性滑剤とからなるマトリックスを含む。タブレットのマトリックスは、マトリックス材料の全重量に対して少なくとも約60%の迅速水溶性成分を含む。タブレットは、約1.5乃至約5.0ニュートンの硬度と、U.S.Pにより測定したときに2%未満の脆軟性とを有するとともに、患者の口内で約60秒未満で瞬時に溶解することにより前記粒子を解放即ち放出し、しかもばらで(in bulk)保管することができるようになっている。

上記した投与形態物は、患者の口内で素早く溶解することができ、粗粉(grit)その他の感覚的即ち官能的に不快な(organoleptically unpleasant)感を極力少なくすることができる。更にまた、投与形態物は硬く、しかも脆軟性が低いので、他の非迅速溶解投与形態物と同様に取り扱うことができるとともに、パッケージ化する即ちパッケージにする(packaging)ことができる。

従って、本発明の別の観点においては、パッケージ化された経口溶解投与形態物を製造する方法が提供されている。この方法は、

(a) 活性成分と、非直接圧縮充填剤および滑剤を含むマトリックスとを含む混合物を形成する工程と、

(b) 混合物を圧縮して、経口溶解性マトリックスに分配された活性成分を含む複数の硬質の圧縮迅速崩壊性マトリックスを形成する工程と、

(c) パッケージにする前に投与形態物をばらで保管する工程とを備えている。好ましい実施例においては、投与形態物は、次に、パッケージ当たり少なくとも1つとなるようにパッケージのルーメンにパッケージ化される。特に好ましい

(10)

特表2001-524956

する好みしい方法である。

本発明においてはまた、上記した、直接経口投与に適した複数の硬質の圧縮された迅速溶解タブレットを含む開放自在で再閉止自在のパッケージが提供されて

いる。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、直接経口投与に適した硬質の、圧縮された迅速溶解性投与形態物に関する。投与形態物は、保護された粒子の形態とすることもできる活性成分と、マトリックスとを含む。マトリックスは、非直接圧縮の充填剤と、滑剤とを含むが、他の成分を含むこともできる。投与形態物は、患者の口内において素早く溶解するようになっている。更に、投与形態物は、U. S. Pに従って試験を行った場合に、約2%以下の脆軟性を有する。一般に、投与形態物はまた、少なくとも約15-20ニュートンの硬さを有する。投与形態物は、素早く溶解するだけでなく、患者に良好な感覚即ち官能受容性を提供するように溶解を行う。特に、投与形態物は、投与形態物の官能受容性と全く相いれない不快な粗粉を最小にするように溶解を行う。

本発明において、「投与形態物」("dosage form")には、タブレットおよびカプセル又はキャップレット(タブレット/カプセルのハイブリッド)において使用される「スラグドコア」("slugged core")が含まれる。「溶解性」("dissolvability")とは、口内にあるときの投与形態物の動作を説明するものである。この場合、投与形態物は、融解と本質的に類似する工程において連続して小さくなる。投与形態物は、比較的多量の吸い上げ剤又は発泡性崩壊剤(effervescent disintegrant)が使用される場合、あるいは投与形態物が咀嚼される場合に特に、より小さい片に一定程度まで崩壊することができるが、これは主要の機構ではない。マトリックス材料の大部分は実際には、タブレットが患者の口内にあるときには、唾液に中に溶け込む。理想的には、患者がタブレットを実際に飲み込む前に、マトリックスの迅速水溶性成分の実質上全てが、実際に溶解している。更にまた、

JP.2001-524956.A

STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

RELOADPREVIOUS PAGENEXT PAGEDETAIL

(II)

特表2001-524956

は、例えばカズンズ(Cousins)等の米国特許第5, 464, 632号に記載されているような、先行技術において広く知られている崩壊性のタブレットとは区別することができる。「迅速溶解(性)」あるいは「素早く溶解する(ことができる)」("rapidly dissolve(able)")とは、迅速水溶性成分が、90秒以内、好ましくは

60秒以内、最も好ましくは45秒以内で非粗粉性(non-gritty)溶液またはスラリとして採取することができるように十分に溶解することを意味する。投与形態物の迅速溶解及びその組成は、従来の崩壊性タブレットの粗粉を含んだ砂のような感じを極力なくすように構成されている。投与形態物の溶解の際の崩壊の程度を最小にすることにより、粗粉のもつ不快な感覚をなくすことができる。

本発明においては、「水溶性」("water soluble")とは、通常の意味において使用されている。しかしながら、「迅速水溶性」("rapidly water soluble")とは、問題の成分が本発明の目的と一致する時間フレームで溶解することを意味する。例えば、非直接圧縮錠として知られる微粉砕されまたは粉末にされた糖は、本発明のマトリックスにおいて充填剤として使用することができる。この材料は、一部は化学組成により、また一部は粒度が細かいので、唾液で濡潤になると、数秒で口内で容易に溶ける。これは、かかる材料が投与形態物の溶解速度に寄与することを意味するだけでなく、患者が溶解投与形態物を口に入れているときに、充填剤が溶解投与形態物の官能性に悪影響を与える「粗粉様」または「砂様」のテキスチャをもたらさないことを意味する。これに対して、同じ糖の直接圧縮のものは、通常は粒状であり、より大きくかつより直角に圧縮されるように処理される。これらの糖は水溶性ではあるが、十分に迅速に溶解しない場合がある。従って、これらの糖は、投与形態物が溶けると、投与形態物の粗粉あるいは砂様のテキスチャの原因となる。口内の溶解時間は、約37℃の水中でのタブレットの溶解時間を観察することにより測定することができる。タブレットは、強制的に攪拌することなくあるいは攪拌を最小限度に抑えながら水に浸漬する。溶解時

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

本発明の投与形態物の官能性を更に高めるために、使用される非迅速溶解性即ち非迅速水溶性材料の量は、できるだけ最小にする。理想的には、非迅速溶解種は、特に保護された粒子形態にある場合の活性成分と、滑剤である。例えば、非保護形態にある迅速水溶性活性成分を使用すると、潜在的な粗粉源を更に少なくすることにより、官能性を更に改善することができる。吸い上げ剤も使用することができますが、かかる吸い上げ剤は一般的には、本発明の状況下においては迅速

溶解性とは考えられない。しかしながら、使用される場合には、本発明に従って使用される吸い上げ剤の量は、その影響を最小にするように制御される。迅速水溶性とは、材料が唾液で濡潤されたときに約4.5秒以内に溶解すること及び／または材料がU. S. P. X X I I I 、第10頁(1995年)による少なくとも「溶解性」を有するものでなければならないことを意味する。

本発明においては、溶解は水溶性の成分だけに関するものである。コーティングした活性成分は完全には水溶性でないことがしばしばあり、かくして、タブレットは完全には溶解するものではない。しかしながら、本発明においては迅速水溶性成分は高含有量であるので、水溶性である成分のほとんどは、タブレットの崩壊時間内に溶解する。かくして、コーティングされた活性成分の被覆量が同じ場合には、タブレットが崩壊した時点に存在する粗粉は相対的に少量となる。

活性成分には、薬剤成分、ビタミン、ミネラル及び食餌補給物を含むことができる。薬剤成分には、制酸剤、鎮痛剤、抗炎症剤、解熱剤、抗生物質、殺菌剤、弛緩剤、食欲増進剤、抗ヒスタミン剤、抗喘息剤、抗利尿剤、抗膨満剤、抗偏頭痛剤、生物学的製剤、抗鎮痙剤、鎮静剤、抗亢進剤、抗高血圧剤、トランキライザ、デコンジエスタン(decongestant)、ペータブロッカ及びこれらの組み合わせを含むことができるが、これに限定されるものではない。「活性成分」("active ingredient")、「薬剤成分」("pharmaceutical ingredient")及び「活性剤」("active agent")には、マンテル(Mantelle)らの米国特許第5,234,957号、第18乃至21欄に記載の薬剤及び薬剤活性成分が含まれる。本明細書にお

(13)

特表2001-524956

る微量の有機物質を云う。本発明においては、「ビタミン」には、チアミン、リボフラミン、ニコチニン、バントテン酸、ビリドキシン、ビオチン、ホール酸、ビタミンB₁₂、リボイック酸、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE及びビタミンKが含まれるが、これに限定されるものではない。更に、ビタミンには、ビタミンのコエンザイム(coenzyme)も含まれる。コエンザイムは、ビタミンの特殊な化学形態である。コエンザイムには、チアミンホスフェート(TPP)、フラビンモノヌクレオチド(FMM)、フラビンアデニジスクレ

オチド(FAD)、ニコチニアミドアデニジスクレオチド(NAD)、コエンザイムA(CoA)、ビリドキサルホスフェート、ビオシチン、テトラヒドロオル酸、コエンザイムB₁₂、リボイルリシン(*lipolysine*)、1,1-シス-レチナール及び1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールが含まれる。「ビタミン」には更に、コリン、カルニチン並びにアルファ、ベーク及びガンマカロチンが含まれる。

「ミネラル」とは、人間の食餌に必要な無機物質、金属類などを云う。本明細書において使用されている「ミネラル」には、カルシウム、鉄、亜鉛、セレン、銅、ヨウ素、マグネシウム、燐、クロムなど、並びに、これらの組み合わせが含まれるが、これに限定されるものではない。本明細書において使用されている「食餌補給物」("dietary supplement")とは、少量投与されたときにかなりの栄養効果を發揮する物質を意味する。食餌補給物には、麦蜂花粉、ふすま、小麦胚芽、昆布、鰤肝油、人参、魚油、アミノ酸、蛋白質及びこれらの混合物が含まれるが、これに限定されるものではない。食餌補給物は、ビタミン及びミネラルを含むことができるるのは当然である。

一般には、各タブレット即ち投与形態物に組み入れられる活性成分の量は、既知の薬学の原則に従って選定することができる。有効量の薬学成分が特に考慮される。「有効量」("effective amount")とは、例えば、薬剤に関しては、「薬剤有効量」("pharmaceutically effective amount")という意味に捉えることがで

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

No Rotation

REVERSAL

RELOADPREVIOUS PAGENEXT PAGEDETAIL

きる生物学的応答を引き出すのに十分な量を云う。ビタミンまたはミネラルに関して使用されている「有効量」とは、患者に対する特定の成分の「ユナイティッド・ステーツ・リコメンデッド・デイリー・アローウンス("United States Recommended Daily Allowance("RDA"))」の少なくとも約10%の量を意味する。例えば、所記の成分がビタミンCである場合には、ビタミンCの有効量は、RDAの10%以上を提供するのに十分なビタミンCの量ということになる。一般的には、タブレットがミネラルまたはビタミンを含む場合には、より多重、好ましくは、適用することができるRDAの約100%以上を含む。

使用される活性成分の量は、大きく変えることができる。当然にして、各投与体を構成する、例えば、投与形態物のサイズ、他の成分の要件及び各投与体を構成するタブレットの数は、使用することができる薬剤活性成分の量の上限に影響を及ぼす。しかしながら、一般的には、活性成分は、最終タブレットの約80%以下、より好ましくは、約60%以下の範囲の量が提供される。即ち、活性成分は、投与形態物、即ち、タブレットあたり約1マイクログラム乃至約2グラム、より好ましくは、約0.01乃至約1000ミリグラムの量を含むことができる。

活性成分は、特に不快な味、即ち、甘味剤、風味剤などの使用のような従来の手段により隠蔽することができない味をもたない場合には特に、直接提供することができる。実際に、活性成分が迅速水溶性である場合には、このようにして多量の活性成分を使用するときに特に利点がある。本明細書において説明するように、迅速水溶性成分の量が多いほど、患者の口内での投与形態物の溶解の速度及び官能性は一層改善される。

しかしながら、活性成分は、保護材料により保護される粒子、粒状、微粒状または結晶の形態にあるのが好ましい。この保護材料は、吸着質、スパークス(Sparks)等の米国特許第4,940,588号に開示されているようなマイクログラニュールあるいはウェーリング(Weiling)等の米国特許第5,178,878号

(15)

特表2001-524956

とができる。更に、従来のような、凝集またはマトリックスの形成によっても保護を行うことができる。本発明の投与形態物はまた、異なる手段によりそれぞれが保護される複数の異なる活性剤を含むともできる。

本発明において使用される保護材料は、微小粒子、マトリックスタイプの微小粒子及びマイクロカプセルの形態において従来使用されているポリマとすることができる。これらには、天然高分子セロース及び合成セロース誘導体のようなセロース質材料、アクリルポリマ並びにビニルポリマがある。別の単独ポリマには、ゼラチン、ポリペプチド並びに天然及び合成のシェラック及びワックスがある。保護ポリマはまた、エチルセロース、メチルセロース、カルボキシメチルセロース及びドイツ、バイエルシュタットに所在するローネ・フーマ(R-

hone Pharma) GmbHから登録商標EUDRAGITが付されて販売されているアクリル樹脂材料とすることができます。

一般には、コーティングが使用される場合には、コーティングは得られる粒子の重量に対して少なくとも約5パーセント使用するのが好ましい。より好ましくは、コーティングは粒子の少なくとも約10パーセントを構成すべきである。使用される保護コーティング材料の上限は、活性成分の迅速放出が所望される場合を除いて一般に臨界性はないが、コーティング材料の量は、積取されるときにコーティング材料が活性剤または薬剤成分の放出プロファイルを阻害するほどには多くすべきでない。かくして、コアの重量の100パーセントよりも多い量を使用することにより、比較的厚いコーティングを提供することができる。しかしながら、一般的には、粒子の重量の約96パーセント以下がコーティング材料であり、より好ましくは、粒子の重量の約75パーセント以下がコーティングである。即ち、保護材料は、一般に、保護される粒子即ち被保護粒子の約5乃至約96重量%の量が提供される。より好ましくは、この量は、活性被保護成分の重量に対して約5乃至約75重量%の範囲で提供される。持続性のある放出あるいは制御された放出を行わせるためにコーティングを使用するときには、これらの要件

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

(16)

特表2001-524956

る。

本発明において活性成分から形成される粒子は、サイズを数ミクロン乃至1,500ミクロンの範囲にすることができる。一体性が損なわれない場合には、このサイズの下限は重要ではない。粒子は一般に、1,200ミクロン、好みくは850ミクロンを越えないようすべきである。当然にして、粒子が大きくなると、投与形態物が溶解したときに配合物の官能性に及ぼす影響は大きくなる。

本発明における粒子は、活性成分及びコーティング保護材を含むばらばらの粒子である。粒子は、個別にかつ実質上コーティング材料でコーティングされた（約90%を越える粒子が完全にコーティングされている）ばらけた粒状材料である。

当然のことであるが、コーティングされた粒子をつくる場合には、活性成分の個々の各単位は、液体、グラニュールあるいは粉末の形態であるかどうかに拘わ

らず、実質上完全にコーティングされるのが好ましい。例えば、長期放出または持続放出（制御放出、遅延放出または加減放出とも云う）のマイクロ粒子即ち微小粒子の場合には、かかる完全なコーティングとすることにより、所望のレベル及びタイプの放出を確保することができる。味の隠蔽を容易にするためにカプセルまたはコーティングを使用する場合には、コーティングを完全にすることにより、患者の味覚を不快な味のする材料に隠さないようにすることができます。コーティングが上首尾でありかつ完全であればあるほど、所期の特性は一層良好になる。例えば、迅速放出錠コーティングが使用される場合には、実質上完全なコーティングまたはカプセルとすることにより、活性成分が口内で水分または歯に隠されないようにすることができます。その後、カプセル封入された薬剤が腸に到達すると、コーティングは、例えば、崩壊あるいは迅速に溶解して、コーティングされていない薬剤と比較して薬剤の通常の溶解プロファイルに対する妨害を最小にすることができます。しかしながら、本発明のこの観点においては、粒子にはまた、粒子の幾つかまたは全てが保護材料により完全にコーティングされない

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

No Rotation

REVERSAL

RELOADPREVIOUS PAGENEXT PAGEDETAIL

(17)

特表2001-524956

、凝聚体は湿润コーティング材料に分散され、その後粉碎される。これにより、不完全にコーティングされた粒子、即ち、接着剤として作用するコーティング材料により互いに固着された粒子が得られる。

例えば、ある状況においては、凝聚マトリックスを使用することにより、活性成分の味の隠蔽及び／または保護を十分に行なうことができる。あるいは、マトリックス及び／または凝聚体を使用することにより、活性成分の放出速度を十分に緩慢にすることにより、持続性のある配合物とすることができる。かかるコーティング材料のほかに、例えば、架橋剤、孔形成剤、膨潤剤、溶解度改質剤、グライダント(glidant)、可塑剤などのような種々の他の添加剤も、コーティングまたは保護材料の範囲内に含まれる。

マイクロカプセル、コーティングされたグラニュール、凝聚剤などをはじめとする粒子形成用の成分及び方法は本技術分野において周知であり、本発明においてかかる方法は全て考慮される。マイクロカプセル化方法は、例えば、上記し

たりーバーマン(Lieberman)の著書である「薬剤投与形態物：タブレット、第1巻(Pharmaceutical Dosage Form:Tablets Volume 1)」、第2版、ニューヨーク、1989年、第372-376頁に記載されている。本明細書においては、この文献を引用してその説明に代える。この文献に記載の一の方法は、薬剤成分を含む相と、保護コーティング材料を含む相と、互いに不混和の3つの相を処理する相分離またはコアセルバーション(coacervation)の技術である。3相は混合され、保護材料相が吸引により薬剤成分相に接着する。この工程の後に、保護材料相は、架橋によりまたは溶媒をこの層から除去することにより実質上固体形態物に変換される。

他の一般的な技術を、マトリックスタイプの粒子を形成するのに使用することができ、薬剤成分は保護材料に分散される。例えば、薬剤成分と、重合保護材料の溶液は、噴霧して液滴を形成し、高温空気のような気体と接触させて溶媒を液滴から除去することができる。かかる混合物はまた、乾燥して固体にし、次いで

JP.2001-524956.A



STANDARD



ZOOM-UP ROTATION

No Rotation



REVERSAL

RELOAD

PREVIOUS PAGE

NEXT PAGE

DETAIL

ができる。混合工程においては、この相のエマルジョン化を行って、薬剤成分と保護材料とを不混和液体相に担持することができる。好ましくは、スプレーコーティングまたはコアセルバーションコーティングを技術的に使用することができる。

本発明における持続放出とは、活性成分が、ばら(*in bulk*)の場合のように非持続放出形態で投与される場合の生物利用性(bioavailability)と比較して意識的に緩慢に血流に放出されることを意味する。一般に、薬剤は、コーティングされていない場合と比較して、吸収生体利用速度が少なくとも25%低下する。最も好ましくは、持続放出配合物は、10時間以上、最も好ましくは約12乃至約24時間に亘って活性成分を投与する配合物である。本発明の配合物におけるかかる放出速度の制御は、理想的には投与形態物の粒子以外の残りの成分が溶解したときに、粒子自身から得られるものでなければならない。

これに対して、本発明に係る迅速放出(rapid release)投与形態物は、薬剤が所望の場合にカプセル封入材、コーティング、その他の材料から素早く放出される

投与形態物である。かかる状態における保護材料の効果は、保護されていない場合の同じ薬剤の通常の生物利用性を低下させるという面で最小となる。かくして、例えば、コーティングが材料の不快な風味を隠蔽するのに使用される場合には、コーティングは、投与形態物が患者の口内にあるときに味隠蔽機能を發揮することができる程度まで完全であることが重要である。しかしながら、患者が飲み込んだときには、味覚を薬剤から保護する必要はない。薬剤は直ちに生物利用性であることが重要である。このような場合には、コーティングは、内容物を放出して溶解させるように破壊して内容物を露出させるか、胃の中の胃液が活性成分を透過してこれを溶解させることにより、コーティングされた薬剤の生物利用性が、保護されていない形態で投与されたときの同じ薬剤の生物利用性と実質上同じになるようにすることが望ましい。かくして、保護されていない活性成分を含

(19)

特表2001-524956

明に係る迅速投与形態物は、口内で素早く崩壊することにより、口を通り過ぎたときに活性成分の通常の生物利用性を妨げないように内容物を放出する粒子の懸濁体を形成する投与形態物である。

一般には、本発明における粒子は、最終投与形態物の重量に対して約75重量%以下の量が提供される。より好ましくは、粒子は、約60重量%以下の量が提供される。

本発明の投与形態物の種々の競合する目的をバランスさせようとする場合、即ち、(ある処理及びパッケージ化の利点を提供することができる)従来の圧力での圧縮性、硬さ、脆碎性、並びに、口内の迅速溶解性をバランスさせようとする場合には、薬剤の分野において従来保守されている価値を越えなければならなかった。これは、マトリックスの組成及びこれらの投与形態物に及ぼすマトリックスの影響から特に明らかである。マトリックスは、少なくとも2つの成分、即ち、非直接圧縮充填剤と滑剤とを含む。これら2つの成分を特に所期の量で使用すると、本発明の特徴が明らかとなる。マトリックスは、圧縮の際にマイクロカプセル、マイクロカプセルに組み込まれている微小粒子その他の保護されている活性成分の破壊を防止し易くする。マトリックスはまた、口内における投与形態物の

迅速溶解を容易にする。更にまた、マトリックスは、良好な官能性を患者に提供する。

使用される充填剤のタイプにより、独特のマトリックス及び本発明の投与形態物が提供される。カズンズ(Cousins)等の文献に記載のように、ある程度の硬さと脆碎性のあるタブレットを製造しようとする場合、従来は直接圧縮能その他の硬度に圧縮性のある充填剤を使用している。しかしながら、かかる様の粒度は、口内における得られたタブレットの挙動及び官能性に著しい影響を与えることがわかった。かかる様は、最終的には溶解するが、粒度と、圧縮性及び流動性を改善するために行われた処理のために、溶解が完了するためには有意の時間が必要

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL
 RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

(20)

特表2001-524956

する。（カズンズの文献の配合物の粗粉は、コーティングされた活性成分、比較的高い割合の崩壊剤のような非水溶性賦形剤及び使用される比較的大きな粒度の直接圧縮糖による。）

当然であるが、直接圧縮糖の粒度を変えて一層迅速に溶解することができるようすることにより、この特定の問題を克服することができる。しかしながら、薬剤の分野において周知のように、糖の粒度を小さくすると、圧縮性及び脆碎性を小さくすることができる。これは、一様に細く、非脆碎性的タブレットを形成する能力をいつしか損なうものと考えられていた。このような小さな粒子は、口内で素早く溶解するものと考えられるが、特に生産速度で圧縮するのが不可能ではないとしても、困難であると考えられ、従って、これらの同じ糖の特殊化された直接圧縮体が必要となっている。

従って、特に自動化された商業規模の生産設備での、硬質かつ非脆碎性であり、直接圧縮性であるとともに迅速溶解性の口内投与形態物の製造において、非直接圧縮充填剤を実際に使用することができることを知得したことは驚異的なことである。

本発明における充填剤として、本発明の全体の目的を充足する限りは、従来の材料を使用することができる。充填剤は、充填剤からつくられるタブレットが口に入ったときに、素早く溶解することができるものでなければならない。これは、

この材料が有意に迅速水溶性でなければならないことを意味する。更に、一般には、充填剤の粒度は、特に直接圧縮充填剤と比較した場合に、比較的小さいものとなる。

一般に、直接圧縮賦形剤(excipient)、特に充填剤とバインダは特別賦形剤である。ほとんどの場合、賦形剤は、より大きな流动性と圧縮性を付与するように物理的に改質された一般的な材料である。例えば、デキストロースのような糖の場合には、これは一般に、粒度を大きくする造粒(granulation)を意味する。例

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

 No Rotation

REVERSAL

 RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

(21)

特表2001-524956

粒度標準の90%を超える部分が200ミクロンを越える。本発明における充填剤については逆のことが云える。直接圧縮充填剤は、少なくとも8%の粒子が100ミクロンのサイズを越えることができるが、本発明において使用される充填剤の粒子は、しばしば85%が有意に100ミクロン未満である。本発明によれば、平均粒度は一般に、約10乃至約80ミクロン、最も好ましくは約20乃至約65ミクロンの範囲にある。

本発明においては、特に好ましい充填剤は、上記した要件を満たす非直接圧縮糖及び糖アルコールである。かかる糖及び糖アルコールには、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース及びスクロースが含まれるが、これに限定されるものではない。当然であるが、例えば、デキストロースは、直接圧縮糖、即ち、圧縮性を改質するように改質された糖として、あるいは非直接圧縮糖として存在することができる。

一般には、配合物の残りは、マトリックスとすることができる。かくして、充填剤のパーセントは100%に近くなる。しかしながら、一般には、本発明において有用な非直接圧縮充填剤の量は、約25乃至約95%、好ましくは約50乃至約95%、より好ましくは約60乃至約95%の範囲にある。これに対して、カズンズ等の文献により代表されるような先行技術では、わずか約4.2%以下の充填剤を使用しており、これもまた直接圧縮糖である。

本発明に係る投与形態物を配合する場合、滑剤は先行技術と比較して比較的高い割合で使用すべきであることを知得したが、これは驚異のことである。滑剤、

特に、ステアリン酸マグネシウムのような難水性滑剤は一般に、ハンドブック・オブ・ファーマシューティカル・イクシビエンツ(Handbook of Pharmaceutical Excipients)により約0.25乃至約5%の量が使用される。しかしながら、カズンズ等の文献に詳細に記載されているように、直接口内投与の迅速崩壊性タブレットをつくる場合には、ステアリン酸マグネシウムその他の使用される滑剤の

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

タブレットなどを形成する能力を阻害する。驚くべきことではないが、素早く崩壊する硬質のタブレットをつくろうとしていたカズンズ等の文献には、ステアリン酸マグネシウムの使用量を、約0.4乃至約0.5重量%、即ち、従来の範囲の低い部分としている。

更にまた、本発明において使用される一般に高レベルの非直接圧縮性充填剤と比較的低い割合の崩壊剤もまた、使用される滑剤の量を最小にするものと考えられる。しかしながら、使用される滑剤の量はカズンズ等の文献に提案されている量の2倍、3倍あるいはそれ以上にすることができる事が判明した。特に、滑剤の量は、約1乃至約2.5重量%、より好ましくは約1.5乃至約2重量%の範囲とすることができます。更に、滑剤がこのように比較的多量に使用されるにも拘わらず、本発明の配合物は、依然として優れた圧縮性、硬度及び口内での迅速溶解性を発揮することができる。

本発明において有用な疎水性滑剤には、アルカリステアリン酸塩、ステアリン酸、鉛油及び植物油、ベヘン酸グリセリル並びにステアリルフルマル酸ナトリウムが含まれる。

本発明に係る投与形態物は、少なくとも約1.5ニュートンの硬度を有し、患者の口内で約9.0秒よりも短い時間で時間かつ迅速に溶解することにより、粒子を放出する様に構成するのが好ましい。好ましくは、投与形態物は、6.0秒未満、より好ましくは4.5秒で溶解する。この硬度の測定は、直徑が約6.4mm(約0.25インチ)未満の小さなタブレットを使用するものである。より大きなタブレットの場合には、少なくとも約2.0ニュートンの硬度が望ましい。しかしながら、最も好ましくは、本発明に係る投与形態物は、約2.0乃至約5.0ニュートン

、より好ましくは約2.5乃至約4.5ニュートンの硬度を有する。最も好ましくは、タブレットは約3.5ニュートンの硬度を有する。別のサイズのタブレットには、これに比例した硬度が考えられる。

(23)

特表2001-524956

性充填剤を含んでいないが、本発明に従って実質上硬いタブレットを製造するのに、比較的控えめの圧縮力が必要であることは、特に驚異のことである。カズンズ等の文献には、1.6乃至2.1 kNの圧縮力が記載されている。更にまた、粒状マンニトール、即ち、直接圧縮法の競合的なタブレットに必要とされる最小圧縮力は、少なくとも7.35 kNである。しかしながら、本発明によれば、迅速溶解タブレットは約3乃至約1.3 kNの範囲の圧縮力を使用してつくることができる。これは、活性成分をコーティングすることができる保護層の構造上の一体性を保持するという面で特に有利である。更に、これは、タブレットプレス装置の応力と摩耗を少なくすることができます。

予期し得なかつたことであるが、本発明に係る投与形態物は、U. S. P第23号、1995年、1216章「タブレット脆碎性」により測定した場合に、約2%未満、より好ましくは、約1%未満の脆碎性を有する。かくして、本発明によれば、従来のタブレットに匹敵し得る脆碎性を有する発泡カップル(effervescent couples)を有する投与形態物をはじめとする口内迅速崩壊投与形態物をつくることができる。これにより、本発明の投与形態物は、従来の高速タブレットプレス装置を使用してつくることができる。更に、得られたタブレットは、ばらで保管することができるとともに、従来の高速コンベヤ及び/または、例えば、振動コンベヤを使用してパッケージ装置に輸送することができる。

本発明の別の観点によれば、パッケージされた経口崩壊性タブレットその他の投与形態物を製造する方法が提供されている。この方法は、活性成分とマトリックスとの混合物を形成する工程と、混合物を圧縮して、直接経口投与に適した複数の硬い、圧縮された迅速崩壊性タブレットを形成する工程とを備えている。好ましくは、タブレットは、「直接圧縮」により形成される。本明細書において使用されている「直接圧縮」とは、圧縮前の涅槃または乾燥造粒において遭遇する

面倒と費用をなくすことができるることを意味する。タブレットは、好ましくは、少なくとも約1.5ニュートンの硬さを有するとともに、患者の口内で約90秒以

JP.2001-524956.A

STANDARD

ZOOM-UP ROTATION

 No Rotation

REVERSAL

 RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

秒以内で溶解する。本技術分野において公知の他の従来のタブレット化またはスラギング(sludging)法も考慮される。実際に、保護された粒子の形態をなすことのある活性成分と、マトリックスとの混合物を、本明細書に記載の特性を有する固体の投与形態物に圧縮する方法であれば、如何なる方法も許容することができる。タブレット化またはスラギングの後に、投与形態物は、パッケージのルーメンにパッケージされ、あるいはばらで保管される。

本発明の経口溶解性タブレットの主たる利点の1つは、薬剤の分野のタブレットにおいて典型的なタブレット圧縮工程の後に、タブレットを型造してドラム、大箱またはホッパにおいて保管することができるということである。これは、ほとんどの経口崩壊性タブレットでは脆軟性があるために見受けられない特性である。この特性は、幾つかの有意な利点を提供する。先づ、ほとんどの脆軟性のある経口崩壊性タブレットの場合には、製造における速度制限因子は、タブレットが個々に取り扱われ、保護性のある、通常は特別に構成されたプリスクエスタイルのパッケージに入れられる速度である。タブレットは著しく脆いので、詰め込み機の大型ホッパまたは他のある形態の中間または長期保管容器に投げ込まれるときに遭遇する力に耐えることができない。かくして、タブレットの製造の速度は、パッケージ操作の速度により制限を受ける。

しかしながら、本発明によれば、得られる経口溶解タブレットは脆軟性と硬さが比較的低いので、タブレットはホッパに大量に投げ込むことができ、あるいはドラムその他の容器に保管することができる。これにより、製造者は、タブレット化の速度を最大にしてタブレットを完全に型造することができる。次に、タブレットプレス機は、経口崩壊性タブレットをパッケージしながら他の製品に適用することができる。

本発明におけるばらでの(*in bulk*)保管は、タブレットが長期間保管される必要があることを意味するものではない。タブレットが高運詰め込み機の供給ホッパ

を行うことができる。これは、壁壘コストの面で著しく有意なことである。経口分解性タブレットに関する標準的な品質管理手順として、ラインから得られるタブレット、即ち、既にパッケージ化されたタブレットを試験する処理が含まれる。タブレットのバッチまたはロットを不合格にしなければならない場合には、材料とパッケージ操作が無駄になる。パッケージ操作のコストが、薬剤自体のコストよりも有意に高くなる場合がある。タブレット製造及びパッケージ化操作を自由にすることにより、パッケージ化する前にタブレットを試験し、従って、全く良好なパッケージ体を捨てる場合の余分な出費をなくすことができる。

更に、本発明に係る経口溶解性タブレットは脆軟性及び硬度が比較的低いので、コストがより低くかつコストの面でより有効なパッケージ処理でタブレットを提供することができる。現状では、脆軟性のある、経口崩壊性の投与形態物は、著しく保護性があり、かつ、著しく高価なプリスクバフクに個々に包装しなければならない。しかしながら、本発明のタブレットは、従来の開放自在でかつ再開止自在の多タブレットボトルその他の同様なパッケージ手段に入れることができる。即ち、本発明によれば、1つ以上の再開放及び再閉止自在のパッケージのルーメンに2つ以上の投与物を入れることができる。かかるパッケージは、提供されるタブレットの数のコストに比べてかなり廉価であるだけでなく、処理を一番効率的に行うことができる。更に、両面フォイルその他の比較的軟質で柔軟な組みタイプのパッケージを、本発明に係るタブレットと組み合わせて使用することができる。先行技術の比較的脆い経口崩壊タブレットの場合には、このようなパッケージあるいは保護性の高いプリスクバッケージを使用することはできない。

更に、本発明においては、タブレットを任意のタイプのパッケージ形成装置に供給するのに従来のタブレットフィーダーを使用することができる。先行技術の脆いタブレットは従来のホッパ処理または保管に耐えることができないだけでなく、従来の供給系で遭遇する力に耐えることができない。かかる系は通常、ばらのランダムなタブレットを取り込み、捕捉し、整合させ、パッケージに入れる機構

らなる。

これは、本発明のタブレットの処理の面で著しく有利であるとともに、費用の面でも特に有利である。本発明によれば、従来のタブレット化法によりかつ従来のタブレット化装置を使用して処理することができるタブレットを製造することができる。これにより、特別なパッケージ形状及び処理装置を必要とすることができないので、数千乃至数十万ドルを節約することができる。

本発明の別の驚くべき特徴は、作業性にある。カズンズ等の文献においては、直接圧縮性を使用し、賦形剤の全ての混合物を得て、活性成分と混合する前に様式または涅式造粒によりつくっている。これが、材料の圧縮性を改善する従来の方法であり、直接圧縮賦形剤が使用される場合でもしばしば使用される。

しかしながら、本発明の配合物は、非直接圧縮性充填剤を比較的多量に使用するにも拘わらず、直接圧縮を使用して配合することができる。直接圧縮は、種々の成分を混合容器において混合し、次に、これをタブレットプレス機に直接計量供給してタブレットにプレス成形することにより行われる。

本発明によればまた、迅速溶解タブレットを高レベルの滑剤を用いて製造することができるだけでなく、10乃至25分以上の滑剤混合時間を使用することができるが、これも驚くべきことである。しかしながら、本発明によれば、タブレットの圧縮性、崩壊性及び溶解性を損なうことなく、10分以上の混合時間を使用することができる。これにより、この材料の流動特性を一層改良することができる。

このように、非直接圧縮充填剤、即ち、粉末マンニトールを、予期したよりも低い圧縮力を使用し、滑剤のレベルを高くしかつ滑剤の混合を長く行って直接圧縮することができる。これにより、硬くて、素早く経口溶解することができるタブレットを得ることができる。

本発明によれば、投与形態物は、本技術分野において通常のサイズをもつことができる。しかしながら、約2.54センチメートル即ち1インチ以下の投与形態物が、一般には好ましい。更に、製造されるタブレットは、略凸面を有するの

usting)あるいは粉碎を遅延させることができる。乾いエッジの形成を遅らせる他の形状もまた考慮することができる。

上記した成分のほかに、マトリックスはまた、吸い上げ剤、非発泡性崩壊剤及び発泡性崩壊剤を含むことができる。吸い上げ剤は、水を投与形態物に吸い上げることができる組成物である。吸い上げ剤は、投与形態物への水の輸送を容易にする。かくして、投与形態物は、外側だけでなく、内側からも溶解することができる。

上記したような水分を輸送する作用を行うことができる化学物質は、吸い上げ剤と考えることができる。吸い上げ剤には、多数の従来の非発泡性崩壊剤が含まれる。これらには、例えば、微結晶セルロース(AVICEL PH 200、AVICEL PH 101)、Ac-Di-Sol(クロスカルメローズナトリウム(Croscarmellose Sodium))及びP V P-X L(架橋ポリビニルピロリドン)、澱粉及び改質澱粉、ポリマー、並びに、アラビア及びキサンタンのようなガムが含まれる。ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース及びヒドロキシプロビルメチルセルロースのようなヒドロキシアルキセルロース、並びに、カルボポル(carbopol)のような化合物も使用することができる。

従来のタブレットにおいて使用される非発泡性崩壊剤の従来の範囲は、20%と高くすることができる。しかしながら、一般には、使用される崩壊剤の量は、ハンドブック・オブ・ファーマシーティカル・イクシビエンツにより約2乃至約5%の範囲となっている。しかしながら、迅速崩壊投与形態物を目的とする場合には、使用される崩壊剤の相対的な割合は高くなる。例えば、カズンズ等の文献においては、種々の実施例に記載されているように、約6、1乃至約13、3%の崩壊P V Pを必要としている。

本発明の好みしい実施例によれば、使用される吸い上げ剤の量は、2乃至約2%、好みしくは2乃至約5%の範囲にある。溶解剤として同じ材料を同じ量含むタブレットは、通常、数十分程度の崩壊時間を呈するので、これは驚くべきこと

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

ある程度起こる可能性があるが、本発明の配合物この主たる作用効果が吸い上げ

剤のものであることを示している。

当然であるが、所望の場合には、水分を吸い上げる作用を行わない非発泡性崩壊剤を含ませることもできる。いずれの場合にも、迅速水溶性の非発泡性崩壊剤もしくは吸い上げ剤を使用し及び／または一般に非水溶性の吸い上げ剤もしくは非発泡性崩壊剤の使用を最小限にするのが好ましい。非迅速溶解性、非迅速水溶性要素は、十分な量が使用される場合には、口内で溶解するときにタブレットの官能特性に悪影響を与えるので、最小限度にすべきである。当然であるが、吸い上げ剤または本明細書において説明した迅速水溶性の非発泡性崩壊剤は、多量に使用することができ、溶解の際に配合物の粗粉性を高めることはない。本発明における好ましい吸い上げ剤には、架橋PVPが含まれるが、迅速水溶性ではないので、粗粉の量は制御しなければならない。

更に、発泡性カップルを他の上記した成分と組み合わせて使用して、崩壊プロファイル、この材料の官能特性などを改善するのが望ましい場合がある。好ましくは、発泡性カップルは、最終タブレットの重量を基準として約0.5乃至約50重量%、より好ましくは約3乃至約15重量%の量が提供される。発泡剤は、水性環境に曝されたときに発生する気体を約30cm³未満とするのに十分な量を提供するのが特に望ましい。

「発泡性カップル」("effervescent couple")には、気体を発生する化合物が含まれる。好ましい発泡性カップルは、口内で水及び／または唾液に曝されたときに行われる化学反応により気体を発生する。この反応は、可溶性酸源及びアルカリ一水素炭酸塩その他の炭酸塩の反応である場合がほとんどである。これら2つの一般的な化合物の反応により、水または唾液と接触すると二酸化炭素の気体を発生する。かかる水により活性化される物質は、水に曝されるとケブレットを早期に崩壊させるので、略無水状態でかつ水分を実質上吸収せずに、あるいは安定な水和形態に保持しなければならない。酸源は、人間の消費にとって安全で

及び水素化物制酸剤が含まれる。炭酸塩には、好ましくは重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム及び炭酸カリウム、炭酸マグネシウムなどのような

乾燥固体炭酸塩及び重炭酸塩が含まれる。酸素その他の気体を発生し、かつ、人間の消費にとって安全な反応体も含まれる。

本発明に係る経口溶解タブレットの場合には、発泡性または非発泡性の崩壊剤またはこれらの組み合わせ体の量及びタイプは、タブレットが患者の口内で心地よい官能性を提供することができるよう十分に制御された態様で提供されるのが好ましい。タブレットが口内で崩壊するときに、患者ははっきりしたヒューという感じ及び発泡感を感じ取ることができるようすべきである。一般に、吸い上げ剤、非発泡性崩壊剤及び発泡性崩壊剤の全量は0-50%の範囲にすべきである。しかしながら、本発明の配合物は、素早く溶解するので、崩壊剤の必要性を最小限度に抑えることができることに注目すべきである。実施例に示すように、適宜の硬度、脆碎性及び溶解時間は、発泡性崩壊剤または多量の吸い上げ剤がない場合でも得ることができる。

非直接圧縮充填材を使用することにより、造粒のような数多くの従来の処理工程の必要性及び/またはより高価な予め粒状化された圧縮性充填材を購入する必要性をなくすことができる。同時に、得られる投与形態物は、性能と安定性の釣り合いがとれている。これは、直接圧縮を使用した従来の製造に耐えることができるよう十分に頑丈である。更に、投与形態物は、口内で迅速に溶解すると同時に、従来の崩壊タブレットの不快感を可能な限り少なくすることができます。

かかる特徴を有するので、迅速溶解迅速水溶性成分の量を最大にして非直接圧縮充填材を使用することにより、更には比較的多量の滑剤を使用することにより、上記したように素早く溶解しかつ頑丈な投与形態物を製造することができる。溶解と崩壊との違いは、些細なものではない。従来の崩壊タブレットは、45秒以内で崩壊することができる。しかしながら、非水溶性で非迅速水溶性成分の含

の全てが溶解し、後に残るのは比較的少量の非溶解及び／または溶解可能な物質である。

本明細書においては、カズンズ(Cousins)等の米国特許第5, 464, 632号、チャブキン(Chavkin)の米国特許第4, 613, 497号、ホエル(Howell)の米国

特許第3, 962, 417号、クーパー(Cooper)の英国特許3, 160号、スパークス(Sparks)等の米国特許第4, 940, 588号、ウェーリング(Wehling)等の米国特許第5, 178, 878号、ボルト(Bolt)等の米国特許第5, 225, 197号及びバリー(Barry)等の米国特許第5, 055, 306号を引用してその説明に代える。これらの特許は、種々の活性成分、賦形剤並びに粒子及び投与形態物の一般的な製造方法が記載しているので、引用した。

実施例

実施例1. Na-Tab圧縮性糖（スクロース）を充填材として使用した8.0 mgのA P A P（アセトアミノフェノン）

配合	コーティングされたA P A P（20%コーティング）	15.4%
圧縮性糖		64.3%
発泡剤		4%
甘味剤		4.6%
グライグント		0.3%
滑剤		1.5%
吸い上げ剤		5%
風味剤		3.8%
着色剤		0.3%
合計	全タブレット重量	65.0mg

タブレットは、直接圧縮法により次のようにしてつくった。滑剤を除く全ての材料を秤量し、約3.0乃至約5.0分に亘って混合した。次いで、滑剤を加え、混合

(31)

特表2001-524956

トを、10.36 kNの平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は184.6 Nであった。平均のインピトロ崩壊時間は7.27.8秒であり、脆幹性は0.87%であった。得られたものは、緩慢に崩壊するタブレットであり、患者に不快な爆発音の官能性を与えた。

以下の手順に従って、タブレットのインピトロ崩壊を測定した。恒温水浴をオレンジにし、平衡させて37°Cにした。150mLのDT水を8オンスの透明なプラ

スチックカップに入れ、これを恒温水浴に入れた。カップの水を平衡させて37°Cにし、温度計でチェックを行った。次いで、タブレット1つをカップに入れ、ストップウォッチを直ちにスタートさせた。タブレットが壊れたときに完全に崩壊し、水不溶性または非迅速水溶性粒子だけが残った。タブレットが終点に達したときに、タイマを止めた。平均及び%RSDを算出した。硬質タブレット(Hard Tablet)のインピトロ崩壊を次のようにして測定した。タブレットを口に入れ、水または舌でころがした。(タブレットを噛まない。) タブレット崩壊の終点は、タブレットの本体が崩壊して粒子になったときとする。この時点での溶解の程度で、残留粒子の量の官能特性を検討した。

実施例2. FINLAC DC (直接圧縮ラクチトール(Lactitol)) を充填剤として使用した80mgのA P A P

配合 コーティングされたA P A P	15.4%
FINLAC DC	64.3%
発泡剤	4%
甘味剤	4.6%
グライダント	0.3%
滑剤	1.5%
吸い上げ剤	5%
風味剤	3.8%
着色剤	0.3%

JP.2001-524956.A

STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は162、1Nであった。平均のインピトロ崩壊時間は100、2秒であり、脆碎性は0、99%であった。得られたものは、緩慢に崩壊するタブレットであり、患者に不快で粗粉様の官能性を与えた。

実施例3. ソルビトール・インスタント・ファーマ(Sorbitol Instant Pharma)

(直接圧縮ソルビトール)を充填剤として使用した80mgのA P A P

配合 コーティングされたA P A P	15、4%
ソルビトールインスタントファーマ	64、3%

発泡剤	4%
甘味剤	4、6%
グライダント	0、3%
滑剤	1、5%
吸い上げ剤	5%
風味剤	3、8%
着色剤	0、3%
合計	全タブレット重量 650mg

これらのタブレットを実施例1に記載のようにしてつくり、5、65kNの平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は122、3Nであった。平均インピトロ崩壊時間は227、2秒であり、脆碎性は1、14%であった。得られたものは、緩慢に崩壊するタブレットであり、患者に不快で粗粉様の官能性を与えた。

実施例4

コーティングされたパラセクモル(paracetamol)粉末(78.2%)	15、7%
粉末マンニートール(非圧縮性)、U S P	64、0%
重炭酸ナトリム、No. 1 U S P	2、3%
クエン酸、無水微細粒状 U S P	1、7%
人工甘味剤	4、6%

(33)

特表2001-524956

ステアリン酸マグネシウム、H.F.	1. 5%
人工風味剤	3. 8%
人工着色剤	0. 3%
合計	全タブレット重量 650.0 mg

これらのタブレットの2つの異なるバッチをつくった。第1のバッチにおいては、タブレットは実施例1に記載のようにしてつくった。得られたタブレットは硬度が3.5ニュートンで、脆軟性は1.8%であった。平均インピトロ崩壊は3.6秒であった。第2のバッチは実施例1に記載のようにしてつくった。平均インピトロ崩壊時間は4.4秒であり、タブレットは硬度が5.0ニュートンで、脆軟性は0.

5%であった。結果は、迅速に溶解するタブレットであり、粗粉は最小で心地よい官能性を有していた。

実施例5. シュードエフェドリン(*Psuedoephedrine*)HCl／クロルフェニルミンマレート(chlorpheniramine maleate); 7/16"

配合

コーティングされたシュードエフェドリン	5%
HCl (4.0%コーティング)	
コーティングされたクロルフェニラミン	2%
マレイン酸塩(9.0%コーティング)	
粉末マンニトール	71.9%
発泡剤	4%
甘味剤	4.8%
グライダント	0.3%
微結晶セルロース	2%
滑剤	1.5%
吸い上げ剤	5.8%

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

RELOAD	PREVIOUS PAGE	NEXT PAGE	DETAIL
--------	---------------	-----------	--------

(34)

特表2001-524956

合計 全タブレット重量 500mg

これらのタブレットは、実施例1に記載のようにしてつくり、9.38kN(3.8N硬度)の平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は212, 2Nであった。タブレットは2.2, 8.3秒でインビトロ崩壊し、20-30秒でインビボ崩壊した。同時に、迅速水溶性成分(約75%)の全てではないにしてもほとんどが溶解した。脆碎性は1.37%であった。

実施例6. シメチジン(cimetidine)タブレット、1/2"

配合 コーティングされたシメチジン 22.5%

(3.2%コーティング)

粉末マンニトール 60.2%

発泡剤 4%

甘味剤 5%

吸い上げ剤 6%

グライダント 0.3%

滑剤 1.5%

風味剤 0.5%

合計 全タブレット重量 650mg

これらのタブレットは、実施例1に記載のようにしてつくり、8.52kN(4.3N硬度)の平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は215, 6Nであった。タブレットは2.6, 3.1秒でインビトロ崩壊し、20-30秒でインビボ崩壊した。脆碎性は1.12%であった。

実施例7. アセトアミノフェノン、9/16"

配合 コーティングされたAAPAP 31.3%

(2.0%コーティングクルベル)

粉末マンニトール 49.6%

発泡剤 4%

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

(35)

特表2001-524956

グライダント	0. 3 %
滑剤	1. 5 %
吸い上げ剤	5. 8 %
風味剤	0. 5 %
合計	全タブレット重量 1, 000 mg

これらのタブレットは、実施例1に記載のようにしてつくり、12. 13 kN（約8.3 N硬度）の平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は28.6. 4 Nであった。タブレットは23. 42秒でインピトロ崩壊し、30-40秒でインピボ崩壊した。脆碎性は0. 82%であった。

実施例8. 80 mg A P A P. 1/2"

配合 コーティングされたA P A P 15. 4%
(20%コーティング)

粉末マンニートール	66. 6 %
クエン酸	1. 7 %
甘味剤	4. 6 %
グライダント	0. 3 %
滑剤	1. 5 %
吸い上げ剤	5. 8 %
風味剤	3. 8 %
着色剤	0. 3 %
合計	全タブレット重量 650 mg

これらのタブレットは、実施例1に記載のようにしてつくり、10. 27 kN（約4.0 N硬度）の平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は22.3. 87 Nであった。タブレットは20. 42秒でインピトロ崩壊し、20-30秒でインピボ崩壊した。脆碎性は1. 0%であった。上記配合物は、硬度が4.0ニュートンで脆碎性が1%であった。崩壊及び実際には溶解は、発泡崩壊剤を使用しない

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

(36)

特表2001-524956

8" 通質タブレット目標硬度は9.5 N ± 1.0 Nである。

配合 コーティングされたアセトアミノフェノン	9.44 mg
(1.0%コーティング)	
アスパルテーム	5.0 mg
崩壊剤	8.9 mg
滑剤	5 mg
風味剤	1.2 mg
合計	全タブレット重量 11.00 mg

これらのタブレットは、23.28 kN (10.9 N 硬度) の平均圧縮力で圧縮に供した。平均突き出し力は8.02.8 Nであった。崩壊時間はインピロで4.2.9秒であり、インピボは4.0秒を越えていた。脆碎性は測定しなかった。タブレットは味がひどく、著しい粗粉感があった。

実施例 10

コーティングされたA P A P (エチレンセルロース 7%コーティング)	5.30 mg
圧縮性糖	1.60 mg
微結晶セルロース	9.0 mg
クロスボビドン(crospovidone)	6.0 mg
ソディックカルボシメチルセルロース (sodic carbocymethylcellulose)	5.0 mg
二酸化硅素	6 mg
滑剤	4 mg
甘味剤	2.5 mg
風味剤	1.5 mg
マグネシウムトリシリケート	5 mg
合計	全タブレット重量 9.90 mg

JP.2001-524956.A

 STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL
 RELOAD PREVIOUS PAGE NEXT PAGE DETAIL

9秒であった。

実施例9及び10は、不明調書に引用されているカズンズ等の特許に記載の配合物と極めて類似している。これらの実施例は、本発明の作用効果の多くを示すものである。先づ、いずれの場合においても、迅速水溶性材料の相対的な割合は最小であった。かくして、これらのクレットは崩壊すると、患者の口いっぽいに、本発明により得られるようなスラリまたは溶液ではなく、飲み込まなければならぬ粒状物質が残る。本発明は、粒状物及び粗粉の量を最小にすることができる。また、実施例9及び10の配合物は、約4.5秒及び約6.5秒でそれぞれ崩壊したが、実施例4-8に示す本発明の配合物は、4.0秒以内、ある場合には2.0秒で溶解することができた。更にまた、マトリックスの内容は、直接対非直接圧縮材料と、カズンズ等の文献の配合物に従って使用した崩壊剤の割合との双方の面で、かなり多く、崩壊される配合物の不快な粗粉様の感触を助長している。本発明はかかる問題を最小にし、可能性があるとしても、粗粉の感触は、コーティングされた活性剤と他の比較的割合の小さい賦形剤とによるだけである。

産業上の利用可能性

本発明は、薬剤の分野並びに投与形態物の製造、取り扱い及び保管に関する。本発明はまた、独特の特性を有する独特の投与形態物を提供することにより同じ分野において利用することができる。

(38)

特藏2001-524956

[國際調查報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/07216
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(6): A 61K 5/26, 9/26, 9/46 US CL: 424/464, 465, 466, 468, 469 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Measures documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
U.S. : 424/464, 465, 466, 468, 469		
Documentation searched other than main item(s) documentation to the extent that such documents are indicated in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where applicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,607,697 A (ALKIRE et al.) 04 March 1997, column 6, lines 13-22, column 7, lines 5-22, column 8, lines 43-65, columns 9-10, example 5, claims 1-17.	1-41
D. FURTHER DOCUMENTS HELD IN RESERVE		
<input type="checkbox"/> Further documents are held in the continuation of Box C		<input type="checkbox"/> See patent family sheet.
<p>E. DOCUMENTS NOT CONSIDERED</p> <p>*^a Special treatment of cited documents: any document which, in the opinion of the search division, may be of interest to the applicant</p> <p>*^b earlier documents published on or after the international filing date earlier documents which have been granted a patent or have been published or which is cited to support the publication date of another document or which is cited as prior art in a re-examination proceeding</p> <p>*^c document referring to an oral disclosure, see, exhibits or other items</p> <p>*^d document referred to in the communication for better understanding of the claims or cited in the abstract</p> <p>*^e document referred to in the communication for better understanding of the claims or cited in the abstract</p> <p>*^f document number of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 26 MAY 1998		Date of mailing of the international search report 16 JUL 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box 2212 Washington, DC 20231 Facsimile No. (703) 305-9220		Authorized officer JAMES M. SPEAR Telephone No. (703) 305-1225

JP.2001-524956.A

• STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

RELOAD

PREVIOUS PAGE

NEXT PAGE

DETAIL

フロントページの焼き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I
T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, J
P

(72)発明者 チャステイン, ザラ, ジュイ。
アメリカ合衆国5530993, キンタ州メイベ
ル・グローヴ, オイサン・レーン・ノー
ス・10550

(72)発明者 カッフナー, リオ
アメリカ合衆国553465, キンタ州イーデ
ン・ブレイリー, エメラルド・レーン·
2460